⑩日本国特許庁(JP)

① 特許出願公開

◎ 公 開 特 許 公 報(A) 平3−55032

®Int.Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

@公開 平成3年(1991)3月8日

A 61 B

5/14 5/00 10/00 310 102 A 7831-4C 7916-4C 7831-4C

審査請求 未請求 請求項の数 38 (全24頁)

リユ ドウ ラ

コンヴアン

49発明の名称

血液に関する疾患、特に血栓症、塞栓症、出血、血液病および血液

中の異常要素の存在に対する保護装置

②特 顯 平1-268858

②出 願 平1(1989)10月16日

優先権主張

図1988年10月14日図フランス(FR) 13523

図1988年10月14日 W ノ ノ ノ 入(F K) W 00 13323

ション 16

⑪出 願 人 フレツド ザクウト

フランス国 75015 パリ リュ ドウ ラ コンヴアン

ション 16

フランス国 75015 パリ

四代 理 人 弁理士 越 場 隆

明細費

1. 発明の名称

血液に関する疾患、特に血栓症、塞栓症、出血、 血液病および血液中の異常要素の存在に対する保 護装置

- 2. 特許請求の範囲
- (1) 血液に関する疾患に対する保護装置であって、 一切迫した血液疾患または血液疾患の発生の前兆、あるいはそれを伴うと見られる少なくとも1 つの生化学的パラメータを連続的または定期的に 測定する移植手段(14、15、103、106)と、
- 一 パラメータの測定値と比較すべき1つまたは 複数の関値を決定する移植手段(40、50、51)と、 一 上記関値からの超過したことを検出して、所 定量の1つまたは複数の治療成分を循環系中に自 動的に投与する移植手段とによって構成されるこ とを特徴とする装置。

- (2) 数kHz ~1または数MHz の間の少なくとも1 つの周波数で、血管中の電気インピーダンスを測定する機能をもつ送信用の電気手段(14、15)に接続された電源(30)を備えていることを特徴とする請求項1記載の装置。
- (3) 測定されたインピーダンスの差を検出するための手段(40)を備えていることを特徴とする請求項2記載の装置。
- (4) 血圧または心筋圧についての少なくとも1つ の圧力センサを備えていることを特徴とする請求 項1~3のいずれか一項に記載の装置。
- (5) 血管または心臓血管に沿って配置された少なくとも2つの圧力センサと、圧力値および/または上記センサが感応する圧力測定値との間の変化を検出する手段を備えていることを特徴とする請求項4記載の装置。

- (6) 心臓または血管の幾何学的変形を検出する1 つまたは複数のセンサを備えていることを特徴と する請求項1~5のいずれか一項に記載の装置。
- (7) 障害のある領域の近傍に配置されたイオン濃度の少なくとも1つのセンサを備えていることを特徴とする請求項1記載の装置。
- (8) 上記イオンが、カリウム、H*、ナトリウム、 塩素、カルシウム、マグネシウムおよびリンイオ ンのうちから選択されることを特徴とする請求項 1記載の装置。
- (9) 酸素、CO2、CO、ヘモグロビンまたは誘導体等のパラメータの少なくとも1つのセンサを備えていることを特徴とする請求項1記載の装置。
- QQ 障害のある領域近傍の温度差を検出する少な くとも1つの温度センサを備えていることを特徴 とする請求項1記載の装置。
- 66 心臓または血管中に音波または超音波を発生させる手段と、感知した音波または超音波の伝播または吸収を検出する手段とを備えていることを特徴とする請求項1記載の装置。
- の 所定周波数範囲で急速に周波数が変化する音波または超音波を発生する手段と、共鳴周波数の 検出器とを備えていることを特徴とする請求項1.6 記載の装置。
- 08 障害のある血管または心臓血管中の線維素沈 級を検出する検出器を備えていることを特徴とす る請求項17記載の装置。
- 09 血液組成の検出器を備えていることを特徴と する請求項17記載の装置。
- 如 血液組成因子の局部的な蓄積を容易にする表現手段を備えた少なくとも1つのコアを含むことを特徴とする請求項19記載の装置。

- (1) 心電図を得るための手段を備えていることを 特徴とする請求項1~10のいずれか一項に記載の 装置。
- 62 心臓のリズムに感応する手段を備えていることを特徴とする請求項11項記載の装置。
- (3) 心臓の出す電気信号の形に感応する手段を備えていることを特徴とする請求項11または12のいずれか一項に記載の装置。
- (4) 関値を越えた心臓の電気信号の異常を検出して、薬剤の投与を開始させる手段を備えることを特徴とする請求項11~13のいずれか一項に記載の装置。
- 協力をはいることを特徴とする請求項1記載の装置。
- 20) 上記コアがカルシウム、および/またはH-イオンセンサを含むことを特徴とする請求項20記載の装置。
- 図 上記コアが血液組成の少なくとも1つの因子 の表現手段を含むことを特徴とする請求項20また は21のいずれか一項に記載の装置。
- 図 上記コアが血液組成の少なくとも1つの因子の光吸収検出器を含むことを特徴とする請求項20~22のいずれか一項に記載の装置。
- 歯 線維素またはその先駆物質の沈澱を検出する 検出器を含むことを特徴とする請求項20~23のいずれか一項に記載の装置。
- 四 線維素またはその先駆物質の局部的な沈澱を容易にする基材、表面または空洞と、上記沈澱の厚さまたは質量を測定するための手段とを備えていることを特徴とする請求項24記載の装置。

- 200 上記基材、表面または空洞の近傍に、上記沈 殿物の厚さまたは外形を検出する光の発信・受信 手段を備えていることを特徴とする請求項24~25 のいずれか一項に記載の装置。
- 切 上記基材、表面または空洞の近傍に、上記沈 敵物の層または塊に共鳴した信号を検出する音波 または超音波の送信・受信手段を備えていること を特徴とする請求項24~25のいずれか一項に記載 の装置。
- 2) 心臓血管の周期、特に収縮または拡張器の所定の時点において、送信と測定とを開始させる手段を備えていることを特徴とする請求項28記載の
- (34) 心臓のリズムおよび/または心臓の電気的信号を検出する手段を備え、該手段が所定量の薬剤 投与手段に接続されいて、この投与を許可または 抑制することを特徴とする請求項1記載の装置。
- (35) 心臓刺激装置および/またはデフィブリレー クを備えていることを特徴とする請求項1~34の いずれか一項記載の装置。
- (36) 上記刺激装置が抗急速心拍手段を備えている ことを特徴とする請求項1~34のいずれか一項記 載の装置。
- (37) 身体に活性治療分子を供給する固体キャリア を有し、該分子は該キャリアと不可逆的に結合し ていることを特徴とする請求項1記載の装置。
- (38) 治療用分子を発生させる表現手段(119) と、 その貯蔵手段(123) と、貯蔵された分子の投与手 段(124、125)とを備え、該表現手段(119) は血液

装置。

- (30) パラメータ測定が、心臓または動脈周期、望ましくは血圧周期と関連して定期的に行われることを特徴とする請求項1~29のいずれか一項に記載の装置。
- (31) 上記バラメータが1周期の間に数週測定され、 抜周期中のパラメータ変化が上記閾値平均と比較 されることを特徴とする請求項30記載の装置。
- (32) バラメータが1周期の間に少なくとも一回測 定され、2回または複数回の周期の測定値が比較 されることをを特徴とする請求項30記載の装置。
- (33) 心臓のリズムおよび/または心臓の電気的信号とを検出する手段を備え、該手段が関値を決定する手段に接続されて、関値を変えるようになっていることを特徴とする請求項1記載の装置。

またはリンパ液と液体連通していることを特徴と する請求項11~14のいずれか一項記載の装置。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、血液の生物学的・化学的組成および /または血液の循環力学的因子を自動的に分析し 且つ、異常が認められた場合には、選択的にそれ に対処することが可能なヒトおよびその他の哺乳 類の体中に移植可能な装置および分析方法と、そ れに用いられる処理方法とに関するものである。

特に、本発明は血液に関連した障害を防止する 移植(インブラント)装置に関するものである。

<u> 徒来技術</u>

血栓症、動脈塞栓症および静脈塞栓症を防止する従来の方法は、あまり効果がなく、コストが高く、副作用があることが多い。

従来、血栓症の防止措置は、医学的治療(特に 長時間の止血抑制期間中または外科的回復処置中 に一定量の化学的抗凝血剤または生化学的抗凝血剤を使用する場合)の他に、血栓症および塞栓症を突然起した際に、その場で直ちにストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、その誘導体、組織プラスノゲン活性剤(TPA)およびその誘導体等の血栓溶解剤を、好ましくは血液凝固部位の近傍に投与する場合に行われている。

この血管内治療は、薬剤の必要投与量を減らし 且つ出血の危険性に備えて効率良く行うために、 出来るだけ迅速に実施しなければならない。

発明が解決しようとする課題

本発明の1つの目的は、血栓症、塞栓症と、血管および血管腔、特に心筋または脳の動脈のアテローム性または感染性狭窄(収縮)症に対して保護する装置を提供することにある。

本発明の他の目的は、血液凝固障害、過度の高 血圧または小血管・毛細血管の透過異常に起因す る血管出血を抑制することにある。

本発明のさらに他の目的は、早期発見と早期治

させたものである。

課題を解決するための手段

本発明の1つの対象は、既に存在している、または形成過程にある血栓症および血管塞栓症を即 座に、しかも迅速、効率的且つ選択的に治療する ことができるようにするための保護装置ににある。

本発明の他の対象は、血液発症による生理学的 病理学的変化が数日間起こった場合に、必要に応 じて、それに対して予防的な措置を迅速かつ自動 的に取ることができ、しかも、副作用の危険が少 ない予防装置にある。

本発明のさらに他の対象は、動脈、特に、心臓 冠状動脈と頚動脈あるいは大脳動脈の血栓症を 初期段階、特に肺の血栓症または塞栓症の進行段 階に、好ましくは体中に設置した状態で、治療することができ且つ血栓症の発現を防止することが できる装置にある。この装置は、特に、環状状動脈、頚動脈または大脳動脈内膜の大動脈環状パイパス後または血管形成後の再閉塞を防止すること 族を可能とするために、血管中に存在する所定化合物と、化学的、生化学的およびイオン性分子とを選択的にモニター(監視)すると同時に、血球数をカウントし、血液組成をモニターして、自然発生的なものを含めた血液疾患を継続的に管理することにある。

本発明のさらに他の目的は、所定の既存分子の 濃度変化または新しい分子の出現の有無をモニタ ーすることによって、ある種の癌の出現の有無を 調べ且つそれを治療する方法を提供することにある。

本発明のさらに他の目的は、汚染化合物、造血剤、血球カウントおよび血液組成分析に起因する血液および骨髄中の分子を自動的にモニターすることによって、大気、水および食物による汚染から保護することにある。

なお、本発明は、フランスのザクト(Zacouto) 特許 (特許出頭第2,082,703 号)と、その追加の 米国特許出頭第3,857,399 号および第 4,052,991 号の対象を成す心臓保護装置を改良し、より完成

ができる。

本発明のさらに他の対象は、消耗性の疑固障害 (£!VD) に対する保護装置を提供することにある。

本発明のさらに他の対象は出血を防止し且つ血 液発症の自発的変化に応じて抗凝血剤による処置 を調整するような装置にある。

上記の血液疾患に対する本発明の保護装置は、
(1) 血液疾患または血液疾患の発生の前兆、あるいはそれを伴うと見られる少なくとも1つの生化学的バラメータの永続的または定期的測定を行うための移植手段と、

- (2) 測定されたパラメータ値と比較すべき1つまたは複数の関値を決定する移植手段と、
- (3) 上記閣館から超過したことを感応して、患者の身体の外側に警告信号を自動的に送信し、および/または血栓触解剤、抗凝血剤、血管拡張薬、ベータ遮断薬、利尿剤、カルシウム抑制剤および/またはプロスタグランジン [G2およびPG12および/または凝血因子等の1つまたは複数の治療薬を適量循環中に投与する移植手段とで構成さ

れることを特徴としている。

上記の測定パラメータは一般的パラメータすなわち、血栓症(例えば、短数脈、頚動脈、腫動脈血栓症)または塞栓症(例えば、肺動脈血栓症)または整体症を化の現れれるで、変化に比較の循環架として、血液の一般的のパラスは血液の一般の間に、カーカーとは低血圧の発生、のの、カーカーとの、カーカーとの、カーカーを表しては低血圧の発生、カーカーを表しては低血圧の発生、カーカーを表しては低血圧の発生、カーカーを表しては低血圧の発生、カーカーを表しては低血圧の発生、カーカーを表しては低血圧の発生、カーカーを表しているのでは、カーカーを表しては低血圧の発生、カーカーを表している。

さらに、公知の方法に従い、特に胸部の電気インピーダンスを測定することにより、呼吸リズム および振幅を検知することができる。

本発明に従う装置を変形して、循環系中の任意 の個所における一般的パラメータを検出すること ができるが、特に随客を起こしている、あるいは 診察の必要がある心臓空洞中、または血管、リンパ管、骨内あるいは心臓の血管のすぐ近傍に上記 測定装置を配置するのが望ましい。

さらに、心臓および冠状動脈の流量の低下を引 き起こすりズム障害、特に心房細動、心室期外収

縮または心室細動に起因する心室頻拍、急速心拍 等の心臓リズム障害に関する電気的パラメとも可 検出するために、心電図測定を利用することも可 能である。このような障害を検出するための合衆 は、例えば、ザクト(Zacouto)のアメリカ合衆 等第3,857,399号に記載されている。またの は、サカ合衆国特許第4,052,991号には、上記の は、大りカ合衆国特許第4,052,991号には、上記に は 数額 線維素溶解剤を投与して、リズム障害を引き したり、これを重くする恐れの多い血栓症の を減少させるか、除去することができる。

しかし、本発明に従う装置は、直接または間接 的な検出方法で行うことができ、例えば、ピーク、 平均または最低速度、流量、幾何学的変形、活性 権流または血管の収縮圧力等の潅流の性質を感知 する敏感な検出・測定手段を備えているのが望ま しい。望ましいパラメータは、これらの特徴を表 す電気インピーダンスであるが、それ以外のパラ メータ、例えば、圧力、幾何学的変形、流量測定 値、光吸収(分光測定法)、動脈樹状構造につい ての共鳴周波数、動脈脈拍波の速度等を用いることもできる。

塞栓症の防止のためには、例えば、心房または 心室空洞等の特に適した動脈中で、凝血の切迫ま たは発症につながる局部パラメータを測定するの が望ましい。

本発明に従う装置は、血行力学、特に心臓のりズムを摂しているのりズムに関連するリズムを把返する手段、例えば、心電図、電気インピーダンスの変化、体積曲線、音声曲線、機械曲線等を同時期に備えているのが望ましい。この検出法は、インピーグンス、圧力、幾何学的変形もした心臓血でしたり、解釈したり、検出した心臓血でしたり、解に応じて測定結果を解析して閾値を修正したり、機能を抑制するのに用いることができる。

望ましい態様では、本発明の装置には保護すべき血管の1つまたは複数の重症領域での電気的、 音響学的または光学的インピーダンスまたは伝導 性を測定できる手段が備えられている。

さらに、血液循環系中または端部または血液循 環系の外側 (例えば、胸骨の骨髄中) に方向を変 えることが可能な所定の視野角度を持つ公知タイ プの石英ファイバを備えた内視鏡式の光学装置を 設置し、そのカラー画像を小型画像解析機に伝送 することもできる。この小型画像解析機では、画 像が分析され、数値化され、命令され、メモリ中 に記憶される。この装置全体は、例えば、本発明 に従う装置の他の手段を収めている移植ハウジン グ中に収めることができる。検出した画像は、公 知の電子比較手段により、例えば、メモリ中に記 億された形、内容または数が異常な血球または細 胞の典型的な画像と比較され、また、高周波送信 により必要に応じて外部に伝送される。この装置 は、例えば、高周波により外部警報器を作動させ、 異常画像を認めたことを知らせる。また、投薬量 がこの目的でプログラムされている場合には、適 切な薬剤の適量を自動的に投与させる。公知の方 法に従い、経皮針および潅注による光学的洗浄に より、穿刺サンブルをつくることができる。

電気インピーダンス測定は、少なくとも2つの 異なる周波数で同時に実施することにより、瀕定 の精度を向上させ、検査中の組織または液体環境 の伝導性について選択した変化をより適したもの とすることができる。少なくとも1つの周波数変 化範囲、または複数の周波数範囲にわたる伝送周 波数網節によるインピーダンス測定用の装置は、 間一の伝送および受信電極を用いて、あるいは、 例えば、数個の電極、特に幾何学面を限定する2. つの幾何学的軸上に配置された電極を用いて操作 することができる。上記幾何学面では、この面の インピーダンスベクトルを決定するように軸同士 が垂直であることが望ましい。さらに、インピー ダンスの3次元ベクトグラムを得るために、上記 面の外側に位置し、望ましくはこの面に対して垂 直な軸上で、測定を同時に実施することが望まし い。測定電流は、例えば、同時または1つの測定 軸から他の軸へと遅延する周波数の走査パルスと して伝送することができる。

電気インピーダンススペクトルの所定部分の時

間の遅延も用いることができる。

これらの手段は、保護すべき血管、例えば、冠 状動脈のまわり、あるいは、血管中、特に心房ま たは動脈中に配置した電極を含み、これらの電極 は電気インピーダンス測定中の電気を受ける手段 に接続される。

インピーダンス測定用の局部電極を、心筋、特に、先端組織、中隔組織または壁組織中に挿入して、電極により監視された心筋の部分の局部インピーダンスを測定することもできる。電極間の距離は例えば数mmでよい。

このようにして、インピーダンスまたは同時に 伝導度の値を間歇的または連続的に測定すること ができる。

さらにまた、例えば、検査対象とする血管中の 血液容積の変化、あるいは、例えば、各心臓周期 について、毛細血管循環および/または心筋の筋 肉収縮における変化を反映する電気インビーダン ス間の最大差を測定することもできる。

さらに、各心臓周期について、微分または積分

を含む、得られたインピーダンス曲線のバターン、 形状、ピーク、その他の特徴を測定することがで きる。

インピーダンス測定に用いられる電流は、例え は、非常に小さく、かなり均質な領域でよい。例 えば、モノマーまたはポリマー線維素または線維 素の先駆物質、フィブリノーゲン、フィブリノベ プチド(混合状態または個別状態)、あるいはフ ィブリン形成要因であるトロンピンの生成傾向を テストするためのプロトロンピナーゼと混合され たプロトロンピンから成る人工または人工的に誘 導された薄膜に対してインピーダンスを測定する 場合には、連続的なパルス電流でよい。同時に、 一般循環系中で測定したイオンに対するカルシウ ムまたはマグネシウムイオンの局部的な蓄積を考 遠するのが望ましい。冠状動脈または心臓空洞中 での血液容積のインピーダンスを測定するために は、例えば、約数kHz の比較的低い周波数を使用 することができる。例えば、約100 kH2 ~数百MH2 の組織インピーダンスを測定するのには、より高

い周波数を使用するのが望ましい。

動脈または心臓空洞保護のための別の生物学的バラメータ(個別に、またはインピーダンス側別に、またはインピーダンス電の変化、特に、心外膜または単に空洞中のいずれ、変化、単極位置で、あるいは二極電極を加えててかい。単極位置で、あるいは二極電極を加えて、のよりは空洞内の心臓側置された一組の電極に配置で、分極および再分極できる。このようにして、分極および再分極で心臓が出す電気信号の伝播の重要かつ選択的な変化を検出することができる。

前述の電気パラメータ測定の代わりに、あるいは、これに加えて、酸素、CO2、COの各レベル、pH、rH(レドックス係数)および/またはナトリウム、塩素または浸透圧測定のための燐イオンおよび/または保護すべき動脈枝により潤される組織の虚血に関連する現象を感知する手段、特に上記領域中またはその近傍のカリウムイオンまたはH*等のイオン変化センサおよび/または

上記領域中またはその近傍の酸素レベルセンサ、例えば、波長660 nmのオキシヘモグロビンまたはメトヘモグロビンの光センサを備えることもできる(カールスタングル (Karl Stangl) 違による "新規のマルチセンサペーシングシステム(A New Multisensor Pacing System)"、ペース(Pace)第11巻、6月、1988年: 712~724 ページ参照)。

このようにして、中毒、感染あるいは過度の高動脈圧に起因する凝血能低下または血管脆弱とからった。 の出血の傾向が検出され、必要であれば、スンナは低血圧薬剤と釣り合うようにプロトンン・は低血圧薬剤と釣り合うようにプロトシンン・は低血圧薬剤を投与することにより、自動が被中の再益血液の検出器が止血を知らせる、あるいは、血を知らせると、すぐに自動的に中断する。

へモグロビンとその誘導体およびミオグロビン を識別する選択的光検出器を用いて心筋内または 筋肉内出血を検出することも可能である。このような光学セル、例えば、石英ファイバを備えた内 視鏡タイプのセルは局部画像の分析および虚血の 観察を可能にし、静止および作動位置でその進行 をモニターすることができる。このセルは心臓刺 激装置に接続された探針の心筋内部分中に配置す ることができる。

石英ファイバを備えた光学セル(例えば、右の

心臓空洞中のカテーテル中に置く)を使用することにより、赤血球、血小板、または白血球の血液 漁農、出血中に低下するヘマトクリット、出血に 関連するあるいは関連しない赤血球または血小板 の減少を測定することができる。

別のパラメータとして、血管または心臓空洞の 変形(例えば、応力計を用いて)、あるいは超音 彼の通過時間〔例えば、アメリカ合衆国、カリフ *ルニア州、サンディエゴ、トリトンテクノロジー社(Triton Technology, Inc.) 製の直径2mmの2つの水晶を備えたトリトン-ソノマイクロメータ、SL5-2等の装置を用いて3を測定することができる。

音または超音波伝播または反射の変化を検出するのに1つまたは数個のピエゾ電気センサを用いることもできる。あるいは、例えば、望ましくは心臓の周期に関する音波または超音波共鳴、あるいは音波および/または超音波吸収の変化を求めることもできる。また、マイクロホン等のセンサを用いて心筋、血行力学および/または心臓弁により生じた音の質および音レベルを検出することも可能である。

変形例によれば、このようなセンサは音または 超音波を血液および/または心筋中に伝えること により、狭窄、閉塞、あるいは過度の動脈高血圧 により起こり得るあらゆる全体的または局部的機 能異常を検出することもできる。変形例によれば、 超音波は1つまたは複数の音の周波数によって変 調することができる。同時に、この音波の変調を 検出した心音図と関連して開始することもできる。 音波または超音波は、急速に周波数が変化すると 共に送信されて、プログラムされたスペクトルを 走査することにより、送信ピックアップの位置お よび方向に応じて、動脈または静脈血柱または心 筋の音の共鳴および/または吸収を検出するのが 望ましい。このような音波の発信は全心臓周期を 走査できるように永続的または非常に短い間隔を おいて行うことができるが、これとは反対に、周 期の定期的な現象に、音波または超音波の各伝送 および受信周期を合わせて、心臓周期の1つまた は複数の一定期間の音を生成することにより、心 職空洞、静脈または動脈柱あるいは心筋の圧力お よび容積について、重要な瞬間に送信およびそれ に続く測定を行うこともできる。具体的には、選 択した音波の事象、例えば、心臓弁が閉じること や、心筋の運動に伴う音に応じて送信および測定 を調節することができる。

さらに、送信および測定が、場合に応じて、例

えば、空洞中に探針により静脈または動脈血の樹 状構造に向かう適切な位置に配置されたセンサー 送信器を用いて行われる場合には、動脈または静 脈血の樹状構造の共鳴および吸収を測定すること もできる。これによって血液容積の圧力および動 脈壁の剛性が即座に示される。最大および最低血 圧のそれぞれについて、各課題に対応する共鳴周 波数がある。これにより、例えば、血栓症、塞栓 症または血管出血を促進する可能性のある高血圧 の出現もしくは減少を検出した後に、装置は即座 に適量の薬剤を投与することができる。さらにま た、測定時間、送信センサの位置および方向を適 切に選択することにより、任意の血液容積、特に 収縮後、あるいは拡張した心室の血液体積を遠隔 検出および計量することもできる。例として、動 脈樹状構造共鳴の測定は、右心室からの経中隔カ テーテルと共に、左心室空洞中またはその近傍に 配置された超音波または音送信センサにより行う ことができる。

変形例によれば、所定の音波または超音波周波

数での時間走査、例えば、送信の間のより高い超 音波周波数の振幅調節により、所望のスペクトル に拡がる数種の周波数を同時に送信することがで きる。すでに説明した音波または超音波送信およ び受信装置は、暦辺血管、例えば、腕または手首 の放射状動脈中に配置することもできる。この装 置を移植することにより、この周辺位置からの共 鳴振動での対応動脈柱を設定し、送僧器から所定 距離の個所に形成され得る音のスペクトルを検出 することができる。本発明の変形例によれば、血 被中の特殊な物質、例えば、有害物質の測定は、 移植したプログラムされた、もしくはプログラム 可能な手段の外側からの遠隔制御により達成され る。この装置は上記有害物質に感応するように、 測定手段、例えば、分子光学素子を調節する。有 客化合物、例えば食物の一品目について、有毒化 合物を検出後、食物、水または大気中のその濃度 を検出し、移植装置に遠隔制御により情報を伝送 して、装置がこの物質に感応するようにし、その 帰路には、外部装置またはユーザにこの有毒化合

物の体内濃度を示すと共に、この有毒化合物の追加導入に対する耐性について通知する。さらにまた、例えば、骨髄中に、放射線またはラジロアイソトープ検出器を移植することもできる。

望ましい態様における別の生物学的パラメータ としては、血管またはリンパ管中、望ましくは、 神経節または心臓空凋、特に心房または心室の上 流で測定する少なくとも1つの血液質パラメータ である。これは、例えば、1つまたは数個の凝血 因子の1つまたは数個のセンサを用いて、あるい は、より一般的には、例えば、粘性または線維素 を沈澱させる傾向等の血液の凝血能あるいは凝血 剤の液化につながるパラメータを測定することに より行うことができる。例えば、プロトンピン、 プラスミノゲン、プロトロンピナーゼ、ブラスミ ン、フィブリノベプチド、蛋白質C、エンドセリ ン、セロトニン、カテコルアミン、ネウロペプチ ドY、フィブリノーゲン、ブラスミノゲン活性剤、 LACI(リポプロテイン含有凝血抑制剤、EP I (内因性経路抑制剤)、第VIII 因子等の物質の

中の少なくとも1つの血液中の濃度を測定することができる。

この目的で、凝血誘導試験に用いられる1つまたは数個の凝血因子またはその先駆物質の人工的表現を利用することも有利である。この永続的または定期的表現は、特に、下記の方法で行うことができる:

表面に固定し、該分子を活性化させて検出すべき イオンまたは分子に反応性のある他の分子と結合 させ、上記分子同士が結合してシリカ表面にコヒ ーレントで耐性のある膜を形成する (M. スギに よる「ラングミュアブロゲットフィルム(Langmuir Blodgett films) 」、J. of Molec, Electron, 1,3(1985)、A. バラン(Barrand) による「超薄 型誘有機体(Conducteurs organiques ultraminces)」 Clef CEA、6、42、1987) 参照)。

(2) 例えば、多孔質膜の基材を通した低速の拡散。 (3) 例えば、半年ごとに皮下貯蔵容器を再充塡す る約数mm³/時での局部微潅流。

本発明の変形例によれば、血被組成中で等量の 反対物質を形成する少なくとも2つの生物学的因子をこの方法で同時または順次にモニターすることができる。ここで、2つの因子とは、例えば、 線維素生成および/または血餅形成の凝血因子と、 プラスミン活性剤、プラスミノゲンまたはヘパリンの誘導体等の抗凝血因子である。例えば、DI VC (血管内凝血減少)の場合には、フィブリノ ゲンレベルの減少と関連して、トロンピンの検出 が不十分であれば、診断が可能となる。

これらのセンサまたは分析手段は、例えば、カ テーテルにより実施することができる。例えば、 カテーテル上に付着させ、保護格子またはストッ パ、あるいは望ましくは多孔質膜またはフィルタ で囲まれた容器中またはカテーテルの外壁上、あ るいは小さい自己グラフト静脈セグメント上で線 維素の薄い膜または細い糸またはチューブを用い て、線維素の沈澱傾向を測定することができる。 このような測定は、光学的手段(例えば、色およ び/または分子吸収および/または線維素の厚さ に感応するもの) あるいはその他の手段、例えば 沈澱した線維素の質量または検出可能な分子量に 応じて異なる音または超音波共鳴の測定により、 あるいは、例えば、Aモードの超音波診断による 線維素膜の少なくとも1つの寸法の測定により行 う。さらに、電気インピーダンス、例えば、オー ムインピーダンスおよび/または一定または可変 の周波数をもつ交流電流の吸収、あるいは凝血も

しくは血栓溶解に関連する巨大分子共鳴を介した 超音波の吸収を測定することもできる。この容器 またはレリーフは、線維素の沈澱を最小限にする ように、V型または先細となっており、通常血流 および自然線維素溶解により制御され、その寸法 は血液組成に応じて異なる。これは、形成された 血液塊の通過や、線維素膜の拡散を防止するため にバリヤまたは格子で取り囲むことができる。

2 つの壁の間の間隔は、正常な血液組成の血液に ついては、わずかな線維素の沈澱を生じさせる厚 さを決定することにより、実験的に決定すること ができる。光ファイバの末端が、これら2つの壁 の一つに達し、ここでこの光ファイバは光源に接 続され、第2の光ファイバの先端が他方の反対側 の壁に達する。2つの光ファイバは、カテーテル に戻り、第1ファイバは発光源に、または第2フ ァイバは光センサに到る。これらの壁またはレリ ーフ全体は、形成された血液塊の通過および凝集 を防止し、線維素成分が逃げるのを防ぐための格 子またはストッパで取り囲まれている。このセン サには、例えば、上記2つの壁全体の全周囲に、 必要であれば、センサ上に蓄積したあらゆる線維 素を溶解する血栓融解剤を投入する手段が備えら れている。線維素またはその先駆物質の薄い沈澱 が、上記壁の2つの光ファイバ末端の間に形成さ れると、光の透過率が変化し、受けた光の強さは 減少する。さらに、色が変わり、光受信に感応す る手段は、所定閾値が越えられると、線維素膜が

形成されていることを測定することができる。この装置は、時間を経過した光信号の変化を示すことにより、線維素膜変化の速度または方向に感応することもできる。

下流から所定距離の地点、あるいは傾向の表示のための単一部品上で、カテーテル上かつ上記管状部材中に、ヘバリン、プラスミノゲン、蛋白質C、蛋白質S等の血液溶解を促進する成分の検出器を備えることが有利である。

さらにまた、粒子、像粒子または分子、特に血 被組成に関連する物質または因子(そのうと線 はつかはすでに記載したが、特に、可溶性線、 またはその先駆物質、もしくがか、プロトを ないがないではでする相関のではでいたがないではでする ではそのではでする所とでする 変度、さらにはそのすることがでいます。 さらにはそのするは、ではかずでには をしまっていまがでいたがないでになった。 の見えば、回転プリズムは公面の光ネッパの よいなのかまたは多重単色源あるいは のおよび/または多重単色源あるいは ののおよび/または多重単色源あるいは ののおよび/または多重単色源あるいは ののおよび/または多重単色源あるいは

レーザ源により、波長を変えることが可能な光源 により実施することができる。決定すべき分子の 吸収スペクトルの検由は、例えば、ミクロ熱電対 および/または非常に敏感な光電池および/また は電界効果トランジスタ(FET)、あるいはサ - ミスタンスにより作動する、もしくは局部充電 の検出器と同様に作動する他の手段により実施す ることができる。また、レーザまたはメーザを用 いて、検出によるこれらの吸収および干渉分析を 調べることも可能である。干渉の検出および研究 により、決定すべき要素に応じて伝送周波数を固 定および決定することができる。あるいは、例え ば、線維素または因子もしくは線維素の先駆物質 あるいはトロンピン形成等の成分について、所定 周波数の範囲を走査することにより変えることも できる。

詳細には、一方で、線維素またはトロンビン先駆物質、他方で、ヘパリンおよびブラスミノゲンの薄い園体または半箇体膜上で、血液の凝固性および非凝固性の状態を決定する測定試験を行わな

本発明の変形例に従い、超音波送信機またはその他の手段、パルスレーザまたはその他のレーザを用いて、保護容積中のセンサ上に形成される危険な凝集を破壊または移動することができる。このような凝集体は投与される線維素溶解剤により破壊される。

さらに、パラメータとして、例えば、光学タイ

プの適切な検出手段により、球状の凝集体、特に 血小板を使用することもできる。

数mm[®] の容額中のヘモグロビンおよび/または赤血球の測定のための手段を用いて、1リットル当たりのヘマトクリットおよびヘモグロビンを決定することができる。このような分析により、出血、赤血球増加、血液容額中の異常の検出および監視が可能となる。このようなタイプのセンサは公知であり、小型化することができる。

測定パラメータが予め定めた関値を越えると、本装置は移植されたポンプおよび容器から血液に自動的、規則的あるいは定期的に、減少した量の線維素溶解または抗凝血もしくは抗出血薬剤もしくはその他の化合物、例えば、結構(dropwise)を投与することができる。

反対に、測定中、パラメータが予め定めた閾値を下回る場合には、線維素溶解剤または抗凝血剤の投与は中断される。装置が測定を行う周波数は、治療薬の特徴およびその効果、例えば、効能の速さや期間、その半減期、ならびに、患者固有の体

質に適合させる。例として、順次行う測定の間隔は、1秒の何分の一~数時間の範囲でよく、その 測定は連続的でもよく、少なくとも間歇的である。

明らかに、装置が数種の化合物、例えば、相補または拮抗化合物、あるいは独立した化合物を投与するときには、1つまたは数個の異なるパラータが、各検出に対応する1つまたは数個の異なる関値と共に含まれていてもよい。

特に望ましくは、本装置は、次に挙げるバラメータの少なくとも1つ、望ましくは数個を測定することが可能な1つもしくは数個のピックアップを備える。

(1) 質量の増加が凝血能亢進の傾向に対応するのに対し、質量の減少が血栓融解の傾向に対応するように、例えば、心房または心室中等の血液循環中に適切に配置した基質上の線維素の小さな膜または塊、あるいは、線維素または1つもしくは数個のその先駆物質を含む小さな膜または塊中の変化の出現。既存の方法では、解釈に時間がかかる不連続的な体外サンプリングを必要とするのに対

し、本発明では、血液組成の変化を迅速に監視することができる。選択的に、低い電圧をこの膜に 印加し、

② 公知のカルシウムイオン選択膜を基材とするセンサによりこの膜またはフィルム中もしくはすぐ近傍のカルシウムおよび/またはマグネシウムイオンの濃度を測定し、別のセンサで血液中の他の個所で測定したカルシウムイオンの全体濃度の変化を即座に監視することができる。このカルシウムイオン濃度の変化は、血液の凝固度に関連する。

例えば、上記の小さな膜は、カテーテル上に支持され、予め定めた負の電圧を印加したそれ自体は公知の蝕刻ガラス等の表面上に形成することができ、これは錯体を活性化させるプロトロンビンの局部形成と、凝血の傾向を生じさせる。

この負の電圧の値は、時間または場所、上記表面、あるいはこのような表面の連続物に応じて異なる。 徒って、測定手段は、最も速い沈殿増加に対応する電圧の値を考慮に入れる。

選択的に、上記表面には、線維素または先駆物質の形成に影響を及ぼし、不溶化されている、あるいは、例えば、負の電荷を帯びた表面上に、適切な手段で付着している先駆物質または他の因子が存在してもよい。

パラメータの測定値が比較される閾値を決定する手段により、人による閾値の調節および望ましくは自動調節が可能となる。これらの手段は、心臓シミュレータ用の遺隔操作装置のように、器官外部から遠隔操作され、外部モニタで視覚的に表示されることが望ましい。

本装置は、閾値決定手段と関連して、論理または類推比較手段を備え、この手段は、測定値とプログラム化した閾値とを比較し、閾値が越えられた場合、望ましくは、この超過の病理もしくは代謝上の重要度を制御する手段からの許可を得た後、適量の薬剤を循環中に投与するものである。

これらの投与手段に、投与すべき物質を含み、 少なくとも1つの心臓内または体内チューブを通 して、プログラムされた量の物質を投与すること ができる1つまたは数個の移植されたポンプと貯 蔵容器を備えれば有利である。

投与量の決定は、全く従来の方法に従い、活性 度、クリアランス、半減期等の選択した薬剤に関 する通常の要因を考慮に入れて、医師が行うこと ができる。この目的で、移植されたポンプは従来 の投与量調節装置、遠隔制御手段、例えば、電磁 手段を備え、この手段は、器官の外部からラジオ 制御またはその他の手段で医師が制御を調節でき るように設置するのが望ましい。

これらの手段は、例えば、全体的血液、静脈、 もしくは動脈系、あるいは、局部的な、予め定め た血管、例えば冠状または頚動脈に接続すること ができる。

本発明が、冠状動脈の保護用装置に適用された 場合には、自然位治療のため、薬剤容器からのチューブが冠状動脈中に達するようにするのが望ま しい。このとき、上記チューブは、空洞内カテーテル中に含まれるチューブであるか、そのようなカテーテルに付随するのが望ましい。例えば、上

記チューブは、心筋をその先端で横断し、心外膜 を通過した後、問題の冠状動脈に接続することが できる。しかし、別の血管、もしくは心臓空洞、 心房、心室、あるいは組織中に物質を投与するこ ともできる。

同様に、このような態様では、冠状動脈インピーダンス測定用の電極に接続された導体が心筋を 通過し、望ましくは、右の心室空洞中の心臓刺激 装置のカテーテルと接合することが好ましい。

本発明に従う装置の重要な改良点によれば、この装置は、監視される動脈系の心臓および/またはパルス周期に感応する手段を備えることができる。これらの感応手段は、パラメータの測定手段を制御し、周期の予定したもしくは既知の時点での測定を可能にする。

本発明の特に望ましい態様に従えば、心臓周期に感応する手段は、例えば、心臓周期の器官に感応する手段を備える。また、これを決定する電気活性化の原点および伝播を含むこともでき、このようにして、関値が越された場合、この機能の病

理学的または非病理学的特性を評価し、自動的な 介入の是非を決定することができる。

この検出は、予め定められたプログラムに応じて、関値および/または治療方法を修正するのに 用いられる。

周辺動脈については、移植されたパルス検出器 または動脈内または周辺圧力センサ、あるいはそ の他の公知の装置を使用することができる。

白血病等の血液病に対する保護については、検 出した画像分析のための手段に備えられた赤血球 の測定および/または算定手段に付属する光学を ルまたはファイバスコープ内視鏡の光学末端を できる。データ収集のための光学器 子は、例えば、胸骨中のリンパ神経節または 内部に配置する。骨内もしくは周辺の電極もまた 心電図検査用の電極として、あるいは電気インピーダンス変化の測定用に使用することができる。

心臓および/または心臓の冠状動脈の保護のためには、例えば、ザクト・アメリカ合衆圏特許出 類第3,857,399 号および第4,052,991 号に記載さ れているように、少なくとも1つの先行する心臓 周期、あるいは、それより前の数回の周期の持続 時間、さらに望ましくは、電気的活性化の伝播の 質にも感応する手段を備えれば特に有益である。

このようにして、例えば、期外収縮について、 期外収縮の初期発症、ならびに機械および心筋の 代謝パラメータから得られる期外収縮の潜在性に 基づく関値を自動的に修正することができる。

例えば、頻拍については、血栓症はないが、冠状流量の突然の現象を引き起こすことになる機械的現象における振幅の減少および代謝の変化は、 冠状血栓症が別の手段により同時に検出される場合を除いて、所定量の純粋な血栓酸解もしくは冠状血管拡張薬を投与するための正当な理由としては考えない。

さらに、心臓またはその冠状動脈の保護のため に望ましい態様において、心電図および/または 圧力変化および/または心臓空洞の容積変化に感 応する少なくとも1つのセンサ等の心臓の電気的 現象のデータ収集のための手段を備えて、測定手 設を制御することにより、周期の予め定めたもしくは既知の時点、特に収縮期または拡張期における測定を実施することができる。

このような装置では、拡張期と収縮期間の電気インピーダンスのようなパラメータの差または変化は、関値もしくは限界分岐点と比較する。尚にこのような関値および限界分岐点は、固定することもできるし、あるいは、特に心臓周波数および/または動脈圧に応じて、ならびに、例えば、血液カテコールアミンまたは心筋内カテコールでミンの検出レベルに応じて自動的に調節することができる。

さらに、心電図、血圧および凝血傾向(凝血系の少なくとも1つの因子の変化の検出により)を 検出することが望ましい。本装置は、次のように 操作するのが望ましい。

(1) 心電図の虚血変化および凝血傾向の実質的増加が同時に検出された場合には、装置は、冠状の 血栓症が存在するとして、所定量の抗凝血剤を血流中に投与する。

(2) 心態図が正常で、凝血傾向が実質的に増加している場合には、心臓外血栓症または血液の損失が起こっていると判断される。心臓内圧力が徐々に減少している場合は、抗凝血剤を投入しない。圧力が減少しない、あるいは急速に減少している場合には、装置は所定量の抗凝血剤を投入する。変形例では、動脈樹状構造の超音波検出が作動して動脈(大脳も含む)血栓症を検出するが、この場合には抗凝血剤が投入される。

別の変形例として、本装置は、警告用の光または音の信号を出し、患者または医師に外部制御装置を作動させる。この外部制御装置は、移植装置に所定量の血栓融解剤の投与を命令するか、患者に口経抗凝血剤を服用するように告げる。

外部制御および監視装置は、手による凝血処置 の設定または中断ができるように移植装置に接続 され、センサからの情報を監視し、警告信号を発 生し、医師が移植装置の関値を修正できるように することが望ましい。

実施例

第1図から分かるように、本発明の数置は体内の器官中に完全に移植(インプラント)とれている。この装置は、移植可能な心臓刺激装置(心臓の力・の数では、移植可能な心臓刺激な置(シング(I)を有している。このハウジング(I)の成は出たで詳細に説明する。このハウジング(I)から出たの心室中、特に心寒中には、所定数のれら電極はカテーテル(2)中には大力の心臓刺激装置に接続されている。カテーテル(2)中の数数を介している。カテーではは刺激装置に接続されている。カテーでルびている。このチューブは経過からして心筋表面を強し、その先端は冠状動脈(9)中に横入されたカニューレ(7)で終わっている。

チューブ(5)はシース (外側被覆体) で覆われているのが好ましい。このシース中には所定数の導線(4)、(1)が埋め込まれており、各導線の先端はシースから露出されて電極(4)、(5)に接続されている。

これら電極側、切は、胸部切開手術によって冠状動脈の周りに配置された2つのリング、好ましくは弾性リングの、切の内側に支持されている。電極を有する各リングの、切の内径は冠状動脈を圧迫したり、狭窄が起こらないように充分に大きいものにする。カニューレ(7)は上記の手術中に冠状動脈(9)中に挿入される。

上記複合カテーテル(2)は、右心臓内路を介して心臓を刺激し且つその信号を検出する従来公知のカテーテル用の全ての電極および導線と、電極的、切に到る導線を備えたチューブ(5)とを有しているということは理解できよう。チューブ(5)の末端は適当なマイクロ弁を介して所定量の薬剤、例えば、ウロキナーゼ、ヒルジン、 tpA (組織プラスミノゲン活性剤) を投与できる小型ポンプに接続されている。

本発明の別の変形例では、心臓の外科手術を必要とせずに、上記装置が動脈中に単に挿入される。この場合には、チューブ(5)と、リング師、(7)とを省略し、カテーテル(4)を従来の刺激カテーテルに

する。そして、選択した冠状動脈の1つまたは数 個の部位に、動脈カテーテルを介して、例えば、 大腿動脈を通して、公知の方法に従って冠状動脈 内プロステシスを挿入し、このプロステシスを冠 状動脈内壁に押付ける。このプロステシスは、例 えば、円形または管状で、少なくとも2つの電極 を成す導電要素を備え、これら2つの電極間の動 脈部分における血液インピーダンスを測定するこ とができるようになっている。場合によっては、 動脈に沿って2つ以上の電極を配置し、動脈に沿 って複数の動脈部分における血液インピーダンス を測定することもできる。冠状動脈内プロステシ ス上に上記のようにして配置された電極は動脈部 分に沿って伸びた非常に細い柔軟な導線を介して (これら導線はひとまとめにされているのが好ま しい)、引出口、例えば、大腿動脈の引出口まで 伸ばされ、皮下で移植された状態で、そこ接続さ れると同時に、上記ハウジング(1)中に収納されて いる電子手段に接続される。

好ましい変形例では、上記(4)、(5)のような動脈

電極は自発的エネルギ源または、例えば、心臓刺激装置のハウジング中に収容された体内送信器からの高周波またはヘルツ送信によってり給電される。同様に、インピーダンスの測定値は公知の方法で体内受信器に送られる。

第2 図は上記ハウジング(1)中に収納された装置の一部の概念図である。この装置は自動リズム式の抗頻拍刺激装置図を有している。この抗頻拍刺激装置図を有している。この抗頻拍刺激装置図はアメリカ合衆国特許出頻第3,857,399号および第4,052,991号に記載されているタイプのものが望ましい。必要に応じて、この刺激えるこには完全に自動式のデフィブリレータを備えることもできる。このデフィブリレータの例としてはザクトのフランス特許第1,237,702号(1953年7月11日)に記載のものや、ザクトのフランス特許第74/01383号に記載の移植可能なものが挙げられる。

上記ハウジング(1)は、さらに、電源、例えばり チウム電池および/またはバッテリ、蓄電器また はコンデンサを再充電するためのエネルギを定期 的に経皮伝送する手段を有している。移植可能な 刺激装置に用いられる最新の電池は、電気消費が かなり高い場合、例えば、超音波送信器を作動す る場合にも、患者が再充電または交換をする必要 がないだけの充分な長寿命を有している。また、 移植が可能な公知の原子力(同位体)電池を使用 することもできる。

上記刺激装置のは、上記アメリカ合衆国特許に記載された方法で検出器と刺激器とに接続されたマイクロプロセッサ等の論理装置に公知の方法で接続されている。特に、この論理装置は右側心避空洞内電極と、心臓外電極、例えば、ハウジング(1)上の電極とで心電図を取る操作を補助する。この方法で得られた心電図(BCG)の特徴の1つは、心電図の瞬間的リズム、すなわち、2つのQRS複合波を分離する時間が得られる点にある。

刺激装置伽は前記ザクト特許に記載の自動アン チ不整脈手段を含み、リズム障害の周波数、好ま しくは少なくとも1つの空洞または心臓壁から取 った自発的電気信号の形状を検出することによっ てリズム障害を感応する。公知の危険信号を感知 した場合には、上記特許に記載の電気的刺激、特 に、刺激のリズムを高める電気的刺激がこの刺激 装置伽から自動的に送られる。

本発明では、カテーテル(2)と、外側チューブ(5) と、それに附属する導体(冠状動脈に隣接あるい はその内部の電極用に設けられている導体)を、 アメリカ合衆国特許出願第4.754.753 号に記載の カテーテルと同様な構造とし、且つハウジング(1) 内部に、心臓の各脈動時のベクトル心電図を出す ことができる上記特許に記載の手段を設けること ができる。

第2図の概念図に示すように、ハウジング(1)に収納された装置には、さらに、正方形波パルス、正弦波パルスまたはその他のパルスの発生器または発生源(30) あるいは一対の導線(10)、(11)で構成される回路に連続した正方形波パルスを送ることができる連続的電流供給源が備えられている。パルス列の持続時間は、例えば30mgで、周波数は5~25 MHzで、電流は10~30 μA である。インピー

ダンス (またはコングクタンス) 測定回路(40) は対を成す冠状動脈電極(4)、向からの一対の導体に電気的に接続されていて、上記発生源(30) から電流パルスが送られる間のインピーダンスを測定する。この測定回路(40) は対応する周波数に洞調されるでいる。

上記のパルス発生器(30)とインピーダンス測定 回路(40)は、心電図の周波数を関数として、心臓 刺激装置伽を介して制御することができるよにう なっている。

インピーダンス測定回路(40)はマイクロプロセッサを用いた手段で構成することができる。このマイクロプロセッサは一つのサイクルの最大インピーダンスと最小インピーダンスとの差を計算し、この測定結果を比較手段(50)に送る。この比較手段はマイクロプロセッサまたは比較器で構成することができる。この比較手段(50)の第2入力値すなわち隣値は電位差計(51)で与えられる。この比較手段(50)の出力はポンプ制御回路(60)に送られる。

このポンプ制御回路(60)は、パルスが比較器(50)から送られてきたときに、ハウジング(1)中に収納されたポンプのモータを作動して、問題の冠状動脈(sic)中に所定羅の薬剤をチューブ(5)を介して投与する。

以下、正常操作時の操作を第3 図を参照にして 説明する。

バルス発生源は電極(40、60)にパルスを送り、対応するインピーダンス測定回路(40)は電極(40、60)間のインピーダンス差を測定する。これによってインピーダンスを表別定する。これによが得してがクリンスを表別で回路(40)は心臓の電気の問題に感の形をしたの関がは心臓ののQRS複合を形をしてがいいのでは、刺激装置が検出した。では、対域を変換される。では、対域を変換された。でインピーダンス測定回路(40)に送られる。インピーダンス測定回路(40)にといる。同一サイインピーダンスとの差差する。ののインピーダンスのの表すは比較

手段(50)に送られ、そこでこの差iとプログラム した閾値とが比較され、閾値を越えた場合には、 ポンプを制御するΘ路(60)が作動される。

インピーダンス差iと比較される閾値は固定値でもらいが、1回または複数回前のサイクルの持続時間と始点とを考慮にいれてプログラム化することもできる。これとは逆に、一定の閾値が維持された場合、例えば、前のサイクルが異常に短い場合には、サイクルから独立して、ポンプを制御する回路(60)の駆動を阻止する阻止回路を設けるのが好ましい。

すなわち、例えば、刺激装置の検出器が一定の 周波数閾値、例えば150 pmを越えた頻拍を検出し た場合には、刺激装置のマイクロプロセッサがポ ンプを制御する回路(60)を抑制して、この装置が ポンプに、一回当たりの最大インピーダンスと最 小インピーダンスとの差が閾値以下に減少したと しても、プログラム通りの薬剤の投与を行わない ように命令する。

同様に、これらの阻止手段によって、短いサイ

クルおよび/または異所性心拍動サイクルの次に 正常なサイクルが持続している關にも、上記装置 の作動を阻止させるようにすることもできる。

改良型の変形例では、上記の差iが関値より小さくなったことを最初に検出した場合には、モータ制御回路(60)を作動しないように本発明の装置を改良することもできる。さらに、上記の差iが関値より小さくなったことを1回または複数回速続したサイクルで検出された場合に限って、モータ制御回路(60)を作動させるようにすることもできる。

上記各サイクルのデータを心電図から得る代わりに、他の手段、例えば、空洞内の圧力センサおよび/または心筋圧力センサおよび/または動脈 圧力センサから得ることもできる。

本装置は、医師が、上記の阻止条件で閾値を越 えたことを検出する毎に投薬する(これは、即座 に処置でき、特に迅速に医薬を投与できるという 利点がある)か、あるいは、閾値以下に減少した ことを所定回数連続しして検出した後に投薬する (これは冠状動脈流量がほぼ一定の異常度になった時にのみ投与するという利点がある)かを選択できるように調節可能に設計されているのが望ましい

本発明の別の実施例では、短状動脈中に小型の 圧電(ピエゾエレクトロニック) センサを上記の 実施例と組合わせて用いるのが好ましいはないのも も、少なくとも1つのセンサ、望ましくは数におりない。 であれば、可能をとれば短状動脈に沿りの でかっさせたリング型電極上に配置する。彼ないで ることによって、冠状動脈の1つまたはのの ではおける圧力曲線を各サイクルで得ることがの さいよってインピーダンスと圧力との積からで によってインピーダンスと圧力との積からで によってインピーダンスと圧力との積からに によってインピーダンスと圧力との積から によってインピーダンスと圧力との積から によってインピーダンスと正力との によってインピーダンスと に力比で表わされる強度(マグニチュード)を得ることができる。

冠状動脈中の上記圧力曲線は、インピーダンス 曲線に類似したマイクロブロセッサによって解析 することができる。特に、本発明の装置は、圧力 曲線のパターン変化または電気的周期と比較した

圧力曲線のパターンの時間遅れの他に、冠状動脈中の血液の流れと逆流の圧力曲線の交点を検知することができる。

第4図は本発明の他の実施例を示している。この実施例では、ハウジング(1)中に収納された装置の部分は上記のものとほぼ同じであるが、カテーテル(2)には、心筋を通過して1つまたは複数の他の冠状動脈に達するチューブが延長されていない。

このカテーテル(2)の末端 (101) は、心臓の頂に向かう右心室の基部の所で、心筋中に若干の距離だけ挿入されている。挿入距離は、例えば4~8mmである。この末端 (101) には、先端から、圧力センサ (102)、カテーテルの両側の2つの電極 (103) および (104) が順次取付られている。2つの電極 (103)、(104) は心筋中で若干離れてV型の投錨点を形成している。カテーテルにはさらにカリウムとH・イオンのセンサ (105) と(106) が取付られており、その次にV型に開いて投錨する2つの電極 (107)と (108)とが設けられている。

心室中のカテーテルには、他の電極と他のセン

サ (110)、 (111)、 (112) の他に、例えば、血液中のカリウムとH イオン、さらには凝血能、特に血液プラズマおよび/または血液形成物に関する少なくとも1つのパラメータを検出するための圧力センサ(109) が設けられているのが好ましい。

互いに数mm離れた2つの電極 (193)と (107)はパルス発生器(30)、電極 (103)と (107)間のインピーダンス測定回路(40)に接続される。上記の電極 (104)と (108)は、それらの間で、心筋のこの領域における局部心電図を検出する。このようにして、局部電気インピーダンス、心電図および心筋の圧力メカノグラムが得られる。

心筋中に挿入されたカテーテル部分には、起こ り得る出血を検出するためのヘモグロビンとミオ グロビンとを区別する選択的な光検出器を配置す ることができる。

以上のように、本発明の装置は、局所的二極心 電図および/またはそれに対応したインピーダン ス曲線および/またはインピーダンスピークまた は最小値の時間遅れによって決定される一つの心 臓周期中の最小および最大インピーダンスの差を プログラム化された関値と比較することができる。 本発明の装置はさらに関値を記憶して、この関値 と、一つの心臓周期中の圧力の最大値および最小 値、圧力曲線の形および心臓周期に対するピーク 圧力または最小圧力のあらゆる変位を比較することができる。

さらに、異常なカリウムイオンの拡散または異常なpH変化を感応することができる。

本発明は、当然、変数の数を設定することができる。特に、冠状動脈または副冠状動脈中の血液流量の通過または沈滞を検出するための手段は互いに異なっていてもよい。

電気インビーダンスは、動脈のまわりに電極を 配置して測定する代わりに、動脈内電極を使用し て測定することもできる。この動脈内電極は、例 えば、冠状バイバスを動脈内膜プローブを用いて 行うばあきには、例えば、動脈中に挿入された単 純な導線にすることができる。

人工心臓の移植(これは、1953年に本発明者に

より動物への移植に初めて成功した)をした場合には、動脈、特に、頚動脈および大脳動脈を保護することが特に重要である。しかし、凝血能または凝血能の不足を検出するための試験と、血管出血試験および血液組成試験は装置により制限されることになる。

上記のインピーダンス測定ではない血液流量を 検知する電気手段を用いることもできる。例えば、 ドップラー効果に基づいて作動する超音波送信器 と受信器、あるいは、光源用の光センサが使用で きる。しかし、これらに制限されるわけではない。

さらに、体内の血液流検出器を用いる代わりに、アメリカ合衆国特許第 4,754,753号中に記載のようなベクトル心電図の検出手段を用いて、デポーラリゼーション間と再分極間の電気伝播の始点とファクタとを収集することもできる。これらベクトル変化を調べることにより、虚血が発生した心筋領域を少なくとも近似的に決定することが可能になる。この領域での上記ベクトル変化が一定の関値を越えた場合に、本発明の装置は、空洞内の

循環系にまたは冠状動脈の血管中に直接、あるい は医薬を選択的に投与するために接続される3つ の主冠状動脈中に所定量の薬剤を投与する。

第5図と6図を参照することによって、線維素 (フィブリン) の沈着厚さの変化を光学的に測定 するセンサ (112)の一実施例を見ることができよ う。このセンサ (112) はカテーテル(2)の空洞部内 に配置される。図面において、カテーテル(2)は直 径約4mmである。適当な形状をした空洞部(150) は鋼製格子によって外側が覆われており、その鋼 製格子には孔、例えば3/10が形成さており、格 子の目の直径は1/10mm以上で1~2mm以下 であるのが望ましい。好ましい寸法は、例えば約 0.8 mmである。この格子には定期的に超音波が 関射されて、血液を凝血させる傾向のある血液成 分が剝がされる。空洞部 (150)の中央部分には光 ファイバの束を収容したアーム (152)がある。こ の光ファイバの東は従来の光学装置に導かれて、 その先端はカテーテルの長さ方向に沿ったファイ パの束 (153)で終わっている。この反対側には空

間(154) を介してアーム (156)中に収納されたフ ァイバの東に到る光学的手段(155)が備えられて いる。この光ファイバの東はアーム腕(152)を通 過して空間(154)中に光放射を送ることのできる 光源に接続された斜め部分(153) と再合流してい る。光は光学的手段(155)によって感応され、光 ファイバの束 (156)を通って測定手段へ再伝送さ れる。空間 (154) の、光学的手段 (153)と (155) との中間には格子(157)が備えられる。この格子 は電気導体であることが望ましく、定期的に超音 波振動で凝血成分を除去することができるように なっている。この格子はこの空間内でアーム(158) により支持されている。格子(157)の下部には電 界効果トランジスタ(159) が設けられ、望ましく は負の電圧が加えられる小さな電極(図示せず) が取付られている。格子とトランジスタ (159)の 全体は、網目の開口部が 3 µmである非常に細か い格子(160)中に収納されている。この格子は、 例えば、直径 1 ~ 3 μmの炭素繊維等の繊維の糸 で作ることができる。

このカテーテルが血液中に配置されると、血液 流は格子(151)を通過して、空洞部(150)中をあ る程度循環する。血液は細かいグリルを通って空 間(154) 中に入るが、血液の形成塊は格子(160) の直径が小さいため上記空間中に入ることができ ない。場合によっては、格子(160)に形成塊をは ね返す負の電位を与えることができる。形成した 線維素は格子(157)上に沈着させるのが望ましい。 そのためには、格子(157)を予め線維素膜で被覆 しておくか、線維素と、格子上で不溶化する特定 の先駆物質または因子等の線維素形成を誘導する ことができる物質物とを組合わせたもので被覆し ておくことができる。空間(154) を通過した光は 強度が減少し、そのスペクトルは格子(157)上の 線維素の存在または不在と、線維素膜の厚さに応 じて変化する。トランジスタ(159) はカルシウム イオン濃度に感応する。格子(160)の下部に、線 維素の形成を促進する負の電位を与えることによ り、先端に向かって厚さが減少する沈着物を観察 すれば有利である。この厚さの空間的変化はファ

イバ東 (156)の各ファイバで受信した各画素を解析することによって分析することもできる。また、アーム (158)中に1または数本のチューブを設け、必要に応じて空間(154)中に所定量の線維素融解剤、例えば、プラスミノゲン、ヘバリン等を供給して、上記空間中に形成される線維素の量を制限することもできる。なお、格子(160)が破損した場合には、危険な大きさの線維素が循環系中に入ることは格子(151)によって阻される。

電気インピーダンス測定用のバラメータ、例えば、必要に応じて変調されたレーザまたはメーザ、 超音波、音波の送信器および/ または受信器等の パラメータを測定するための各種手段は、それらの器官内での空間的位置が体外からの遺隔操作によって行なえるように破械的移動に必要なエネルギ は、 遠隔伝送、 例えば、 高周波数によず は、 なができる。 本発明の電池にするか、 外 記からのエネルギを受ける埋込み式の受信器にし

て、この埋込み式の受信器によって本発明装置の 特殊操作と過剰な消費電力に必要なエネルギー、 さらには電源の全てまたは一部を再充電するよう にするとができる。

すなわち、例えば、心臓または心臓近傍に埋込んだ超音波の送信器・検出器に、遠隔制御によってモニターされる可動または回転可能な送信一受信へッドを取付け、発振源の超音波の心臓エコー図または心臓縦隔エコー図を埋込んだ移植装置のメモリに記録し、それを遠隔制御により外部に再送信するようにすることができる。

骨または細胞の構造を調べて、方向付けるため に、内視鏡を用いた光学手段を用いることもでき る。

第7図に示すカテーテル2は、多孔質膜によって取り囲まれた補強部材 113を備えている。この多孔質膜は、プラズマフェレーゼに用いられている膜、例えば、0.5 μの孔を育し、孔/全体表面積の比が約60%のポリアミドまたはポリテトラフルオルエチレンの膜にすることができる。この多

孔質膜の代わりに、同様な多孔率を有するフィル タ、特にセラミックまたは熱分解炭素のフィルタ を使用することもできる。血漿分子や血漿蛋白質 は多孔質膜114 を容易に通過して捕強部材113 中 に入ることができるが、血小板、赤血球およびそ の他の細胞はこの膜を通って空間113 内に入るこ とはできない。比較測定のために、血小板に対し て少なくとも部分的に通過性のある膜を備えた第 2の組立体を設けることもできる。このカテーテ ルには、上記の多孔質膜と接触した多数の公知形 式の小型超音波発信器が備えられている。これら の発信器は、多孔質膜114 を詰まらせる可能性の ある血小板、線維素、その他の沈澱物をこの膜か ら排除するために、定期的に作動される。また、 多孔質膜に可変電圧を印加することによって、選 択的浸透度を調節することもできる。

補強部材113 の中心では、カテーテルから垂直 アーム 116 が伸びている。この垂直アーム 116 は カテーテルに固定されており、その末端には、例 えば、底面が正方形の平行六面体の形をした厚さ の薄い線維素の小ブロック 117が支持されている。このブロック117 の上側の正方形面は光伝達体118 の光学的末端の方を向いている。この光伝達体は、例えば、ファイバ30,000本を全体の直径が1mmとなるように東ねて構成された内視鏡である。これらのファイバの10%の他端にはレーザまたはその他の発光ダイオードのような光源に接続されていて、光を上記線維素ブロック 117に導く。また、残りのファイバは反射光を受け、それをガイドして反射光の強度または質および/ または線維素ブロック 117の外側輪郭形状を感知する検出手段または分析手段へ導く役目をしている。

変形例として、上記光伝達体 118 中を通って帰る光、場合によっては減衰光を光分光測定することによって、光の密度または吸収を測定する手段を設けることもできる。

光伝導体 118の末端には50°の視野角度と数十分の一ミリの深度の公知形式の光ヘッドを備えることもできる。

血液が凝固する傾向が強くなると、線維素が線

維素ブロック 117上に沈澱して、その厚さが増加する。この厚さが一分子層または数分子層に対応する厚さに増加した場合には、検出・分析手段により知ることができる。同様に、増加しつつある線維素が上記正方形周辺部に堆積していくことは上記光伝達体によって知ることができ、この情報は分析手段に送られる。

本発明の装置では、血液中に線維素溶解因子が 過剰にある場合には、反対に、線維素サンプルの 厚さおよび/または大きさが減少することを検知 する。

線維素を完全に消失させる場合には、線維素を 固定する役目をする上記アーム 116の表面、例え ば多孔質セラミックまたは敵細な溝を有するガラ スの表面に線維素が存在しなくなるまで(上記の 光伝達体 118 またはそれ専用のファイバ群126 を 用いて)光学的に検知しがら、洗浄用超音波発信 器 127を作動して、自動的に洗浄する。

一般には、上記のようにして洗浄した表面には 新たな線維素が自然に沈着してくる。しかし、こ

の表面の近傍にフィブリノーゲンまたはプロティブリノーゲンを供給することもできる。これらのフィブリノーゲンまたはブロテロンピンは、例えば、上記表面からわずかに離れた所に設けた小さなりないは上記アーム 116の近くに設けたミクロの孔を有する多孔質容器中の培地(この培地にはフィブリノーゲンおよび/またはプロテロにはフィブリノーゲンおよび/またはプロテロを細胞融合して作ったバクテリアまたは細胞が培養されている)から供給することができる。

光ファイバの末端と向き合った上記アーム上に 線維素ブロックを配置する代わりに、光伝達体の 末端、例えば、この光伝達体の末端の中心部に非 常に小さい線維素サンブルを付着させておくこと もできる。この場合には、光伝達体によって、こ のサンブルの質さ変化、すなわち、反射光の変動 とサンブルの数の増加(これは、遮断された光ファイバーの数の差として表わされる)を知ること ができる。

場合によっては、光伝達体の末端のまわりに超 音波送信器を配置し、線維素層の厚さが所定値を 越えた時または完全に消失した時に、超音波によ る洗浄を実行することもできる。

公知の手段を用いた変形例では、多孔質膜 114 を省略して、光伝達体の末端を中空の多孔性ファイバの短い円筒部分に挿入し、この円筒部分の一方の末端をファイバ末端で塞ぎ、他方の末端をストッパで閉じることもできる。この場合には、中空ファイバの内側の容積は光伝達体から観測されるので、その内部に配置された線維素サンブルを内側容積の変化により分析することができる。

別の実施例では、本発明装置に、医薬を迅速に 投与(好ましくは、血管内または心臓空洞内のは ューブを介して投与)するためのポンプまたはそ の他の手段が備えられている。この手段は、発作 が起こった場合には、患者は外部遠隔操作を作動 して、適量の薬剤、特に、血栓溶解剤および行動 には血管拡張剤および冠動脈鎖痙薬を直ちに患り できるように、外部からの遠隔操作、特に患る 身により作動することができるよになって。 投与量は通常の投与量の約5~20%でよい。ポン プの代わりに、移植した収縮式の貯蔵容器または 柔軟または弾性のある貯蔵容器を用いることもで 表も、これらの貯蔵容器を、外科医が筋肉、 があるいまたは背の筋肉から切り維した部のの筋肉があるで なわち血管一神経茎とつながっている残りの筋肉 なわち型い、このはかがあり中に移植し、スを 部分で覆い、により供給される電気インパルのの がはされた電極によりの筋肉を引する。上記肉 が表する。上記肉の がありにするための 形可能な貯蔵容器には、必要に応じて、筋肉の のの定量供給手段を設けることもできる。

好まし実施例では、本発明の埋込み式装置に液体医薬を貯蔵するための公知の容器を設けることができる。この容器は皮膚の下、例えば、胸筋の所の皮膚の下に移植されて、公知の皮下注射が表現できるようになっている。また、この容器は弾性壁を有し、内部の液体に圧力を加えるようになっている。この容器の出口は弾性のあるマイクロ弁を介して可撓性のの出口は弾性のあるマイクロ弁を介して可撓性の

あるチューブに接続され、このチューブはペース メーカーのカテーテルの心臓外の部分へと延び、 心臓内、好ましくは、公知のように心耳のカテー テルの分岐路を介して開口している。上記チュー ブはこのカテーテルの内部で逆止弁を介して心耳 内に開口している。この逆止弁は、医薬を供給は 供給できるが、心耳中の血液はチューブ中に流入 しないよにするためのものである。この弁は移植 したペースメーカーのハウジング中に配置した手 段によって電気的に駆動されて、この弁が開くと 加圧下の液体医薬が容器中から心耳中に供給され て血液と混合される。この医薬の投与腫は弁の期 口時間によって調節することができる。必要な場 合には、小さな補助容器、例えば、主容器から医 薬を別けて供給される数ミリリットルの補助容器 を用い、この補助容器を心耳内のカテーテル上に 取りつけることもできる。この補助容器には主容 器からゆっくりと医薬を供給し、その内部の医薬 は迅速に投与できるようになっている。

ある種の治療薬の場合には、治療薬を投与する。

上記ポンプを用いる代わりに、園体支持体上に不 可逆的に治療薬を固定することも可能である。こ の支持体は、例えば、リンパ液または血液と交換 作用のある組織中の血管またはリンパ管に配置さ れる。支持体自体はニトロセルロース、シリカあ るいはシロキサンで作られ、活性分子の固定は公 知の手段、例えば、免疫試験またはアフィニテー クロマトグラフィーで使用される手段により実施 することができる。支持体は、例えば、帯状また は網状の形態にすることができる。支持体上に不 可逆的に固定できる薬剤としては、特に、特定の プロテアーゼ、ヘパリン硫酸、ヒトのレウセルビ ンII、デルマタン硫酸、抗ビタミンK、蛋白質C またはS、因子ATIII 、トロンポーグロブリン、 蛋白質Cの特定の抗抑制剤等の抗凝血因子および /または特に、蛋白質 C 、分子 T p A 、抗ブラス ミンアルファー2-抗プラスミンA2-AP、因 子XIIaおよびカリクレインのような天然プラスノ ゲン組織活性化因子を放出を刺激する線維素溶解 剤を挙げることができる。支持体上に線維素のよ

この装置は、小さなバンドのような支持体上で、血液凝固能を発揮および/または抑制させることができるようになっているのか好ましい。この小さなバンドは分子膜(例えば、ラングミュアーブロジェット方法により得られる)で覆った後に血

被またはリンパ液中にしたものである。上記分子 膜には種々の凝血分子(プロトロンピン、トロン ピン、Ca**架橋部をもつフィブリノゲン、線維素 モノマー、セルベントピールス等)と、抗凝血分 子(ヘパリン硫酸、プラスミノゲン活性剤、プラ スミン、蛋白質C、AVK、ヒルジン、酢酸ーサ リシル酸等)が線状または点状に付着性化される。 支持体上に固定・分布されたこれらの分子は、間 題の分子の官能鎖を完成させる傾向のある特定の 分子と、これらの分子の活動を阻害する傾向があ る特定の分子とを引きつける。血液中に形成され た局部的な蓄積物または微細沈澱物は光学的手段、 例えば、検出すべき分子群と向き合って配置され ている光ファイバによって定量的および定性的に 同定することができる。例えば、拮抗薬のよな互 いに異なる疑血系の2つの分子を、わずかな距離、 望ましくは1mm以下の距離を置いて、幾何学的 に反対側にある2つの点に配置するのが好ましい。 互いに異なる拮抗剤または相補剤を、カテーテル に沿って階段状に並べることもできる。1つの拮

抗剤または相補剤の群の両端は、その間に形成さ れる蓄積物によって一方の点から他方の点へ光が 伝わるように、光伝達体上に設けることができる。 従って、凝血の異常性で不足または過剰の分子ま たは分子鎖を即座に表ずことができる。例として は、線維素モノマーが付着されたラングミューア 一ブロジェット層を形成し、この層を不活性分子 (シロキサン)の第2の保護層で覆い、この保護 層に、レーザまたは電子銃で約100 オングストロ ームの孔を開けて备群の点を形成して、活性分子 の変質を防ぎながらこの分子との反応を可能にす る (サジプ(J. Sagiv)、イスラエルのウエイズマ ン研究所(Institut WEIZSMANN)]。各群の第2点 はトロンビン、プロトロンビン、ヘバリン、TP A、プラスミノゲン、プラスミン、蛋白質C等に より活性化された層を形成する。この血栓溶解装 置には、必要に応じて、例えば、血栓溶解剤また は抗凝血剤を投与することによって凝血の欠陥を 自動修正するか、遠隔操作信号により患者に血液 障害を知らせて、患者に適切な薬剤を摂取させる

手段を設けることができる。

変形例では、上記マイクロ多孔質体容器に関または細胞を入れずに、これらをヌクレオチド、遺伝子、酵素およびリボソームの混合物、さらには、それ自体公知のインビボで表現するのに必要な各ADNおよびARNに代えることができる。これ

らは、例えば、菌または細胞からできる細胞小器 官から作ることができる。いずれにせよ、遺伝子 組替え蛋白質を表現するのに必要なアミノ酸と、 酸素と、血漿由来の必要物質とがマイクロ多孔質 膜を通って容器中に入り、異化廃物はこの膜を介 して廃棄される。

場合によっては、上記容器の膜を電気的に制御される直径孔が可変の膜にすることもできる。なお、この膜を機械的に制御することもできる。

第8 図は、本発明放置の上記部分の概念図である。この部分は容器 119 を備え、この容器 119 の体液側には膜 120 が設けられている。また、憩または組み替え細胞のような蛋白質の表現手段が容器内部 121中に収納されている。容器119 の出口には菌または細胞を容器内部に保持する第2 の膜が設けられ、逆止弁 122 と、大容量の硬質または柔軟な貯蔵袋 123 に接続されている。この貯蔵袋123 の内容の全部または一部は図示していない手段によって排出チューブ 124を介して排出される。排出チューブ 124は心臓内カテーテルに向かい、

逆止弁すなわち逆流防止装置 125を介して心臓空洞中に入り、排出チューブ 124の末端は右心室中に開口している。この移植場所は、心拡張時には、膜120 が存在している場所と右心室との間に自然にわずかな圧力差が生じて、膜120 により形成された出口と排出チューブ 124の末端により形成成された出口との間に緩ができる細胞により形成場所を選択する。従って経過なる。121内の破壊 123中に激力に滞留し、この中のわずかしずがないに、滞留し、この中のわずかしずがないに、心臓切ががけ少しずで、心臓切ががける。 反対にはいる。 がはいる。 ではいる。 ではいる。

本発明の装置では、所定のバラメータが所定の 関値を越えた時に、図示していない手段によって 貯蔵袋 123が収縮され、それによって貯蔵袋 123 の内容の一部または全部を排出チューブ 124から 迅速に排出させて、遺伝子組み換えされた物質を

と融合したものである場合には必要ない。また、 ヘバリンまたは抗トロンピンⅢの要求量を関数と して抜き出し部を通る血液量を増減するための可 変断面の邪魔部材等によって、吐出量を制御する のが好ましい。

大量に循環系中に放出させるようになっている。

本発明の他の変形例では、抗トロンビンⅢおよ び/またはヘパリンのような抗凝血物質を血液中 で表現でき且つ放出できる菌または組み替え細胞 を予め入れておくのが好ましい。この細胞は、公 知の合成材料 (ポリテトラフルオロエチレン) の 支持体上に成膜した融合単分子層である心臓血管 の融合内皮細胞にするのが好ましい。そのために は、動脈一静脈短絡路を形成する。例えば、腹部 の頂部動脈および頂部静脈の所で、上記心臟血管 の融合内皮細胞の融合単分子層を含む一つまたは 複数のキュビディー中に血液が送られるように動 脈を分岐する。このキュビティーには、例えば、 支持体上にフィブリンが付着されており、このキ ュビティーは上記動脈分岐路に開口している。ま た、融合内皮細胞が動脈一静脈中に入らないよに するための多孔質膜、例えば、0.25ミクロンの膜 がキュピティーの出口に設けられている。この膜 は、融合細胞が患者自体から取られたものをへバ リンまたは抗トロンビンⅢを有する表現ベクター

4. 図面の簡単な説明

第1図は本発明装置の概念図であり、

第2 図は移植されたこの装置の測定・比較手段 の図であり、

第3図は上記装置で測定された心電図と電気インピーダンスの測定曲線であり、

第4図は心筋パラメータの測定手段の図であり、 第5図および第6図は血液組成センサの横断面 図と軸方向断面図であり、

第7図は血液組成センサの変形例の軸方向断面 図であり、

第8図は活性物質を供給するための供給系の一 実施例の概念図である。

(主な参照番号)

1 ・・ハウジング、 2 ・・静脈カテーテル、

3・・右心室、 4・・電極、

5・・チューブ、 6・・経心筋路、

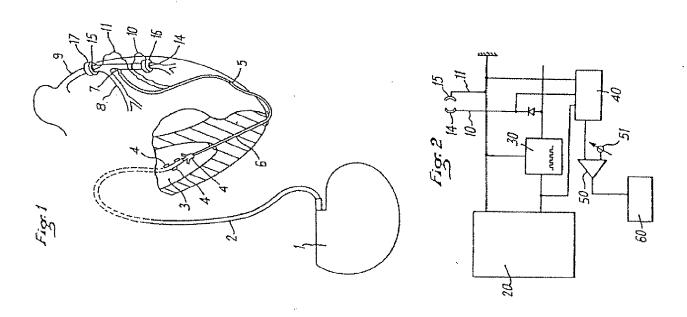
?・・カニューレ、

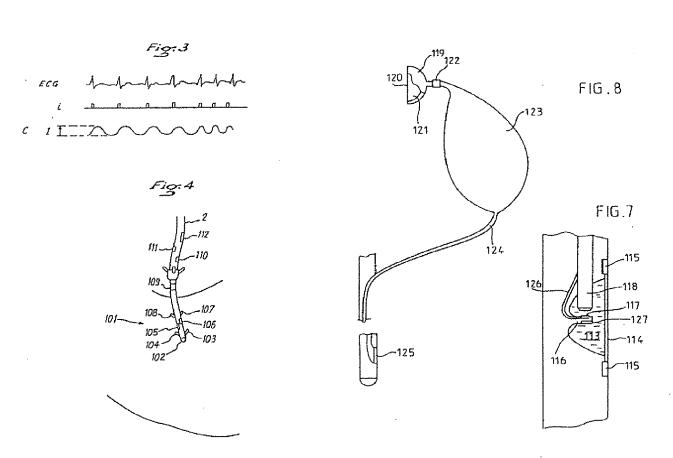
9 ・・冠状動脈、 10、11・・導体、

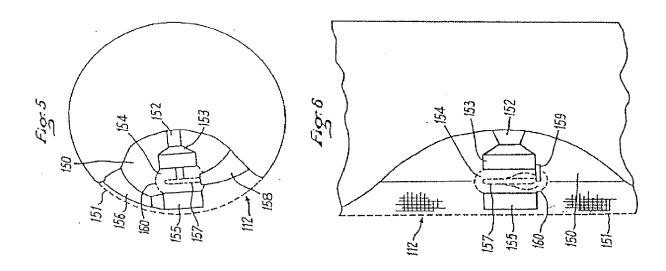
14、15・・電極、 16、17・・リング、

特許出願人 フレッド ザクゥト 代 理 人 弁理士 越場 隆

図面の浄鬱(内容に変更なし)







続 補 正 書 (方式)

平成2年9月/0日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

2. 発明の名称

血液に関する疾患、特に血栓症、塞栓症、出血、 血液病および血液中の異常要素の存在に対する 保護装置

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

所 フランス国 75015 パリ リュ ドゥ ラ コンヴァンション 16

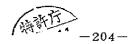
名 フレッド ザクゥト 氏

4. 代理人

①101 東京都千代田区東神田1-10-7 篠田ビル 7階 電話(03) 864-9461

氏

- (9227) 弁理士 越 場 5. 補正命令の日付 平成2年8月13日 (発送日 平成2年8月28日)
- 6. 補正の対象 図面 (全図)
- 7. 補正の内容 別紙の通り、浄奮した全図 (内容に変更なし) を提出する。



Cited Ref 3 (abstract)

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number:

03-055032

(43)Date of publication of application: 08.03.1991

(51)Int.CI.

A61B 5/14

A61B 5/00

A61B 10/00

(21)Application number: 01-268858

(71)Applicant: ZACOUTO FRED

(22)Date of filing:

16.10.1989

(72)Inventor: ZACOUTO FRED

(30)Priority

Priority number: 88 8813523

Priority date: 14.10.1988

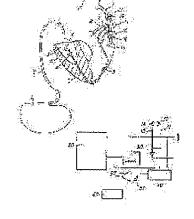
Priority country: FR

(54) PROTECTION DEVICE FOR BLOOD RELEVANT DISEASES, PARTICULARLY THROMBOSIS, EMBOLISM, BLEEDING, HEMOPATHY AND ABNORMAL FACTORS IN BLOOD

(57) Abstract:

PURPOSE: To quickly, efficiently and selectively treat blood dyscrasia by composing of the device with an implant means to measure biochemical parameter of blood dyscrasia, another implant means to determine threshold value and still further implant means to automatically send an alarm outside responding to in-excess of the threshold value over and administer an appropriate dose of medicine into the circulatory system.

CONSTITUTION: The apparatus has an implantable housing 1 of which extends out a vein catheter 2 toward the right ventricle 3. The catheter 2 becomes a tube 5 at a stimulating electrode 4 there, reaches to the cardiac muscle surface through the cardiac muscle path with its top reaching to a cannula 7 in the coronary 9. A tube sheath has lead wires 10, 11 put buried inside, of which top respectively connected to electrodes 14, 15 supported by the inside of rings 16, 17. The end of the tube is connected to coronary electrodes 14, 15 connected with a small pump to administer doses of medicine. An impedance



measurement circuit 40 in the housing would calculate a difference of maximum and minimum impedance of a cycle and send it to a comparator 50. Threshold of the comparator is given by a potentiometer 51, and outputs of the comparator would having a control circuit 60 activate the pump to administer a specific amount of dose of medicine into the subject coronary.